

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Hrvoje Brajčić**

**Trenutno važeći EU standard dokaza  
terapijske ekvivalencije generičkih  
proizvoda mikofenolat mofetila**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za farmakologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Vladimira Trkulje, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

## **POPIS KRATICA**

MMF – mikofenolat mofetil

MPA – mikofenolna kiselina

MPAG – mikofenolglukuronid

EC-MPA –želučano otporna formulacija mikofenolne kiseline

IPP – inhibitor protonske pumpe

EMA – Europska agencija za lijekove

FDA – (američka) Agencija za hranu i lijekove

AUC – površina ispod krivulje

BCS– biofarmaceutski sustav klasifikacije

# SADRŽAJ

1	SAŽETAK.....	
2	SUMMARY.....	
3	UVOD .....	1
3.1	MIKOFENOLAT MOFETIL .....	1
3.1.1	FARMAKOKINETIKA .....	2
3.1.2	FARMAKODINAMIKA .....	4
3.1.3	FARMAKOGENETIKA .....	5
3.2	GENERIČKI LIJEKOVI .....	6
3.3	BIOEKVIVALENCIJA .....	7
3.4	BIOEKVIVALENCIJA GENERIČKIH PROIZVODA MMF-a I VAŽEĆI EU STANDARDI.....	9
4	CILJ I SVRHA.....	11
5	MATERIJALI I METODE.....	12
6	REZULTATI .....	13
6.1	REZULTATI UVRŠTENE PUBLIKACIJE – IZVORI INFORMACIJA.....	13
6.2	ANALIZA REZULTATA.....	15
7	RASPRAVA .....	19
8	ZAHVALE.....	21
9	POPIS LITERATURE.....	22
10	ŽIVOTOPIS.....	24

# 1 SAŽETAK

Trenutno važeći EU standard dokaza terapijske ekvivalencije generičkih proizvoda  
mikofenolat mofetila

Hrvoje Brajčić

Mikofenolat mofetil, prolijevak mikofenolne kiseline je imunosupresivni lijek koji je postao obvezatno dio terapije u posttransplantacijskih bolesnika i u nekim autoimunim bolestima. Površina ispod krivulje (AUC) mikofenolne kiseline je u direktnoj svezi s uspješnim ishodom terapije i ima zamjetnu intraindividualnu i interindividualnu varijabilnost pri primjeni peroralnog pripravka u obliku mikofenolat mofetila i samim time zahtjeva konstantno praćenje i titraciju. Nadalje, mikofenolat mofetil ulazi u interakcije s lijekovima koji utječu na probavni sustav i interakciju s hranom. Krovna agencija za odobravanje lijekova u EU; EMA trenutno traži za dokazivanje bioekvivalencije generika mikofenolat mofetila samo jednu studiju u uvjetima gladovanja dok FDA; krovna agencija u SAD-u traži uz studiju u uvjetima gladovanja i studiju nakon jela. Pretraživanjem elektronske baze podataka PubMed Medline pronađeno je 16 radova (na temu fizikalno-kemijska i biofarmaceutska svojstva MMF-a, apsorpcija MMF-a iz probavnog sustava u ljudi ili životinja, klinička djelotvornost generičkih formulacija MMF-a) od kojih je 14 bilo moguće nabaviti u punom izdanju. Dobiveni radovi ne daju konačan odgovor na pitanje, ali potvrđuju sumnju da postoji izrazita mogućnost da po trenutnim EMA standardima za dokazivanje bioekvivalencije generičkih proizvoda mikofenolat mofetila oni nisu nužno terapijski ekvivalenti originalnom proizvodu u realnom okruženju.

**Ključne riječi:** Mikofenolat mofetil, Mikofenolna kiselina, bioekvivalencija, generički pripravci, EMA standardi bioekvivalencije

## 2 SUMMARY

Currently valid EU standards of assessing therapeutic equivalence of generic products of mycophenolate mofetil

Hrvoje Brajčić

Mycophenolate mofetil, mycophenolic acid's prodrug is an immunosuppressive drug, which has become a mandatory part of therapy in posttransplantation patients and in some autoimmune diseases. Area under curve (AUC) of mycophenolic acid is in direct connection with successful therapy outcome and has a noticeable interindividual and intraindividual variability when peroral mycophenolate mofetil is used and thus requires a constant surveillance and titration. Furthermore, in several papers an interaction was described of mycophenolate mofetil and other drugs which influence the digestive system and interaction with food. The European Medicines Agency, EMA, currently requires for assessing bioequivalence of generic products of mycophenolate mofetil only a single bioequivalence study in fasting state, while FDA; requires a study in the fasting state and another one in the fed state. While searching through PubMed Medline 16 papers have been found (concerning physiochemical and biopharmaceutical properties of MMF, absorption of MMF from digestive system in humans and animals, clinical effectiveness of generic products of MMF) of which 14 were available in full text. These papers do not give a final answer to the question, but confirm the doubt that there is a significant possibility that current EMA standards for assessing bioequivalence of generic products of mycophenolate mofetil might not guarantee therapeutic equivalence of generics in the real-life environment.

**Keywords:** Mycophenolate mofetil, Mycophenolic acid, bioequivalence, generic products, EMA standards of bioequivalence

### 3 UVOD

#### 3.1 MIKOFENOLAT MOFETIL

Mikofenolna kiselina (MPA, od engleskog *mycophenolic acid*) derivat je gljive *Penicillium brevicompactum*, kemijskog imena (4E)-6-(4-hidroksi-6-metoksi-7-metil-3-okso-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)-4-metilheks-4-enolna kiselina ( $C_{17}H_{20}O_6$ ). Mikofenolna kiselina je selektivni nekompetitivni, reverzibilni inhibitor inozin monofosfat dehidrogenaze (IMPDH), koja je neizostavni enzim u sintezi purina (guanina) u T i B limfocitima i time postiže imunosupresivni učinak (ostale stanice su sposobne doći do purina drugim putevima i tako izbjegavaju utjecaj MPA).

Shodno tome, glavna indikacija za primjenu MPA jest sprečavanje odbacivanja organa poslije transplantacije bubrega, jetre i srca, najčešće u kombinaciji s još nekim imunosupresivom.

Često se zbog svog selektivnog imunosupresivnog djelovanja koristi i u sljedećim stanjima; sistemski eritematozni lupus, pemfigus vulgaris, kronična idiopatska urtikarija, miastenia gravis, polimiozitis, atopijski dermatitis, Sjögrenova bolest, uveitis i vaskulitis.

MPA je osjetljiva na kiseli medij, te iz tog razloga postoje dva farmaceutska oblika za primjenu u ljudi:

- tablete s trenutnim otpuštanjem (IR, od engleskog *immediate-release*) koje sadrže estersku formu - mikofenolat mofetil (MMF) (originalni proizvođač Roche, zaštićeno ime CellCept®).

- želučano otporne tablete u kojima se MPA nalazi u obliku natrijeve soli - (EC-MPA od engleskog *enteric-coated MPA*; originalni proizvođač Novartis, zaštićeno ime Myfortic®)

Predmet ovog diplomskog rada jest specifično MMF i problematika generičkih lijekova-proizvoda koji sadrže MMF.

Mikofenolat mofetil (MMF) je morfolinoetil ester mikofenolne kiseline, a djeluje kao prolijek. Postao je popularan kao manje toksična alternativa/dodatak terapiji umjesto azatioprina i ciklofosfamida.

Kemijsko ime MMF-a jest 2-morfolinoetil-6-(1,3-dihidro-4-hidroksi-6-metoksi-7-metil-3-okso-5-izobenzofuranil)-4-metil-4-heksonat ( $C_{23}H_{31}NO_7$ ). Mikofenolat mofetil je morfolinoetil ester mikofenolne kiseline, koji se koristi za maskiranje karboksilne grupe. Na taj se način omogućava bolja bioraspoloživost nakon oralne primjene.

### 3.1.1 FARMAKOKINETIKA

#### *"Što tijelo čini s lijekom"*

Nakon oralne administracije, mikofenolat mofetil se brzo i kompletno apsorbira i prolazi presistemska deesterifikaciju. Sistemski plazmatski klirens intravenski primjenjenog MMF-a je oko 10 l/min u zdravih osoba, a plazmatska koncentracija MMF-a pada ispod kvantifikacijskog limita (0,4 mg/l) unutar 10 min od prestanka administracije infuzije. Slične plazmatske koncentracije MMF-a su ustanovljene poslije intravenske administracije u bolesnika s teškim oštećenjima renalne ili hepatalne funkcije, što ukazuje da bubreg i jetra nemaju značajnog utjecaja na deesterifikaciju (Bullingham et al. 1998).



Mikofenolna kiselina, skraćeno MPA (aktivna komponenta) prolazi glukuronizaciju u stabilni fenolni glukuronid (mikofenolglukuronid - MPAG), farmakološki inaktivnu tvar. Oko 90% doze MMF/MPA se eliminira urinom, većinom u obliku MPAG-a. Razmjer bubrežnog klirensa MPAG-a ukazuje da se radi o aktivnoj tubularnoj sekreciji. U terapijskim koncentracijama MPA je 97% vezana za albumine, dok je MPAG 82% vezan. U visokim (ali klinički izvedivim) koncentracijama MPAG smanjuje plazmatsko vezivanje mikofenolne kiseline. Prosječna maksimalna plazmatska koncentracija ( $C_{max}$ ) mikofenolne kiseline poslije doze od 1 g MMF-a u zdravih osoba je oko 25 mg/l, 0,8 sati nakon primjene, s prosječnim poluvijekom eliminacije ( $t_{1/2}$ ) od oko 16 sati, iz čega proizlazi površina ispod krivulje ( $AUC_{\infty}$ ) koncentracija/vrijeme od oko 64 mg\*h/l (Bullingham et al. 1998).

Intraindividualni i interindividualni koeficijenti varijacije površine ispod krivulje ( $AUC_{\infty}$ ) su procijenjeni na oko 25% i 10%. Intravenski i oralno primjenjen MMF imaju ekvivalentnu površinu ispod krivulje ( $AUC_{\infty}$ ) u zdravih ispitanika (Bullingham et al. 1998).

U usporedbi s mikofenolnom kiselinom (MPA), MPAG pokazuje približno isti  $C_{max}$  otprilike 1 sat nakon MPA, sa sličnim  $t_{1/2}$  i površinom ispod krivulje ( $AUC_{\infty}$ ) otprilike petorostruko većom nego MPA. Sekundarni vrhunac (*peak*) koncentracije MPA posljedica je značajnog enterohepatičnog kruženja. MPAG je jedini sastojak koji se eliminira putem žuči, zato je nužna dekonjugacija uz pomoć intestinalne bakterijske flore da bi enterohepatično kruženje bilo moguće. Studija interakcije s kolestiraminom je pokazala da enterohepatično kruženje prosječno pridonosi površini ispod krivulje ( $AUC_{\infty}$ ) mikofenolne kiseline (MPA) čak oko 40% (raspona od 10% do 60%).

Farmakokinetika u bolesnika s bubrežnim transplanatom (3 ili više mjeseci poslije transplantacije) je slična onoj u zdravih osoba nakon oralne primjene MMF-a. Doduše

neposredno poslije transplantacije, srednji  $C_{max}$  i površina ispod krivulje MPA su bile 30 do 50% od ukupne količine one koju su imali ispitanici 3 mjeseca poslije transplantacije. Ti su parametri rasli tijekom iduća 3 mjeseca. Budući da su intravenski i oralno primjenjen MMF pokazali približno jednake vrijednosti površine ispod krivulje MPA-e u bolesnika neposredno nakon transplantacije, možemo pripisati tu razliku sporim metaboličkim promjenama, a ne lošoj apsorpciji.

Bubrežno oštećenje nema značajnog utjecaja na farmakokinetiku MPA-e, poslije jednostruke doze MMF-a, ali postoji progresivno smanjenje klirensa MPAG-a razmjerno opadanju glomerularne filtracije. U usporedbi s ispitanicima koji imaju normalnu glomerularnu filtraciju, bolesnici s teškim bubrežnim oštećenjem (bubrežni klirens; 25 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) pokazuju 3 do 6 puta veću vrijednost površine ispod krivulje ( $AUC_{\infty}$ ) MPAG-a (Bullingham et al. 1998).

Postupak hemodijalizenema značajnih utjecaja na plazmatske koncentracije MPA-e ili MPAG-a. Hrana ne utječe na ukupnu bioraspoloživost MPA-e ( $AUC$ ) nakon oralne primjene MMF-a, ali smanjuje  $C_{max}$  za oko 40% (Bullingham et al. 1998).

### **3.1.2 FARMAKODINAMIKA**

#### *"Što lijek čini tijelu"*

Niz studija je dokazao povezanost između koncentracije MPA-e i učestalosti akutnog odbacivanja u bolesnika s transplantatom bubrega, srca ili jetre.

Studija na ispitanicima s transplantatom srca (DeNofrio et al. 2000) je uzela u obzir i koterapiju, pokazujući korelaciju između plazmatske koncentracije MPA i stupnja odbacivanja, dok su doze i plazmatske koncentracije prednizona i ciklosporina bile bez velikih razlika.

Relativni rizik odbacivanja transplantata jetre se povećava 4,2 puta ako su plazmatske koncentracije MPA manje od 0,5 mg/l, 2,5 puta uz koncentracije od 1,0 mg/l i 1,6 puta uz koncentracije od 1,5 mg/l (Tredger et al. 2004).

Bolesnici s plazmatskom koncentracijom MPA jednakom ili većom od 2 mg/l imaju značajno manju incidenciju odbacivanja (8,8% unutar prvih 6 mjeseci, 4,2% sljedećih 6 mjeseci) od onih kojima su plazmatske koncentracije manje od 2 mg/l (14,9% unutar prvih 6 mjeseci, 11,3 sljedećih 6 mjeseci) (Staatz et al. 2007).

Temeljem dosadašnjih studija preporučena vrijednost plazmatske koncentracije ( $AUC_{12}$ ) jest veća od 30 mg\*h/L (Staatz et al. 2007).

Neželjeni učinci MMF-a uključuju gastrointestinalne smetnje (mučnina, proljev, krvarenja), hematološke promjene (leukopenija, anemija, hipomagnezija, hipokalcemija, hipokalemija) i infekcije. Postoje i rijetki slučajevi neoplazmi i pulmonarne fibroze. U nekoliko bolesnika sa težim gastrointestinalnim smetnjama, ustanovljene su značajno niže plazmatske koncentracije MPA. Smatra se da je razlog smanjena apsorpcija MMF-a, koja je uzrokovala povećanu lokalnu iritaciju u probavnom sustavu (Pillans et al. 2001).

Slučajevi leukopenije, anemije i trombocitopenije su se pojavljivali u bolesnika s visokom koncentracijom MPA. Prag toksičnosti je indentificiran na 3 mg/l plazmatske koncentracije (osjetljivost 38,7%, specifičnost 91,5%), tj. 37,6 mg\*h/l ( $AUC_{12}$ ) (osjetljivost 83,8%, specifičnost 59,6%). Povećana slobodna frakcija MPA ujedno povećava rizik za neželjene učinke (npr. leukopenija) (Staatz et al. 2007).

### **3.1.3 FARMAKOGENETIKA**

Procesi poput glukuronizacije mikofenolne kiseline uzrokuju interindividualnu varijabilnost zbog genetskih razlika. UDP-glukuronozil-transferaza (UGT) je enzim

koji katalizira glukuronizaciju MPA, a nalazi se u probavnom sustavu, jetri i bubrezima. Glavni metabolit MPAG je inaktivan, ali nastaju još barem tri manja metabolita koji su farmakološki aktivni i mogu pridonijeti neželjenim efektima (proljev, leukopenija). Glavne izoforme UGT-a koje su uključene u glukuronizaciju MPA su; UGT1A7 (jednjak, želudac i pluća), UGT1A8 (probavni sustav), UGT1A9 (jetra, bubrezi i crijevna sluznica) i UGT2B7 (jetra i ujedno glavna odgovorna izoforma za nastanak manjih metabolita). UGT1A7 i UGT1A8 polimorfizmi do sada nemaju dokazanog utjecaja na farmakokinetiku MPA, dok je nekoliko polimorfizama (SNPs - single nucleotide polymorphisms) otkriveno za UGT1A9 koji su ujedno uzrok i rasnih varijacija. Neki polimorfizmi UGT1A9 zahtijevaju i do 50% povećanje doze MMF-a za postizanje zadovoljavajuće koncentracije. Zbog toga su polimorfizmi UGT1A9 izuzetno bitna komponenta prilikom određivanja terapijske doze (Tett et al. 2011).

### 3.2 GENERIČKI LIJEKOVI

Generički lijek (generik), farmaceutski je proizvod koji sadrži istu djelatnu tvar, identičan je ili bioekvivalentan (vidi 3.3) originalnom lijeku u dozi, neškodljivosti, putu primjene, obliku, kvaliteti, načinu primjene i indikacijama.

Europska agencija za lijekove i medicinske proizvode (EMA, *European Medicines Agency*) navodi slijedeću definiciju:

*(Pojam) "generički medicinski proizvod" označavat će medicinski proizvod koji ima isti kvalitativni i kvantitativni sastav u aktivnoj tvari(ma) i isti farmaceutski oblik kao referenti medicinski proizvod, i čija je bioekvivalencija s referentnim medicinskim proizvodom dokazana u prikladnim studijama bioraspoloživosti. Različite soli, esteri, eteri, izomeri, mješavine izomera, kompleksi ili derivati djelatne tvari smatrati će se istovjetni djelatnoj tvari, osim ako se razlikuju značajno u osobinama u pogledu sigurnosti i/ili djelotvornosti. U takvim slučajevima, podnositelj zahtjeva mora priložiti dodatne dokaze*

*sigurnosti i/ili djelotvornosti raznih soli, estera, ili derivata odobrene djelatne tvari. Razni trenutno otpuštajući oralni farmaceutski oblici smatrati će se jednakovrijednim farmaceutskim oblicima. Studije bioraspoloživosti nisu potrebne ako podnositelj može demonstrirati da generički medicinski proizvod zadovoljava relevantne kriterije koji su definirani u relevantnim detaljnim uputama.* (Directive 2001/83/EC, Article 10(2)(b) OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL OF 6 NOVEMBER 2001 ON THE COMMUNITY CODE RELATING TO MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE)

### **3.3 BIOEKVIVALENCIJA**

Riječ „bioekvivalencija“ je kovanica od riječi „biološka“ i „ekvivalencija“. U kontekstu farmakologije, lijekova (generičkih ili „originalnih“/inovativnih) i zakonodavstva o lijekovima, koristi se da opiše odnos dvaju lijekova-proizvoda koji sadrže istu djelatnu tvar: dva su proizvoda „bioekvivalentna“ ako su im svojstva u živom sustavu („biološka“) takva da među njima nema praktično važne razlike („ekvivalentna“) (Trkulja 2007).

Za potpuno razumijevanje pojma bioekvivalencija u kontekstu generičkih lijekova, valja navesti još neke definicije (Trkulja 2007):

*Farmaceutski ekvivalenti* – dva lijeka-proizvoda su farmaceutski ekvivalenti ako dolaze u istom farmaceutskom obliku, sadrže istu količinu iste djelatne tvari koja je iste kvalitete.

*Terapijski ekvivalenti* – dva lijeka-proizvoda su terapijski ekvivalenti ako su im djelotvornost i sigurnost (u istoj indikaciji) ekvivalentne (tj. ne bitno različite).

Terapijska se ekvivalencija standardno dokazuje u kliničkim pokusima djelotvornosti i sigurnosti. No, u slučaju farmaceutskih alternativa to nije potrebno – za dokaz terapijske ekvivalencije dostatno je dokazati „biološku ekvivalentnost“. Za to postoji

više mogućih načina, no najrazrađeniji i najpouzdaniji način jest dokazati ekvivalentnu bioraspoloživost. Budući da su generički lijekovi farmaceutski ekvivalenti originalnim lijekovima (razlika: drugi proizvođač, moguća razlika u tehnologiji proizvodnje i manje razlike pomoćnih tvari), to je za dokaz njihove terapijske ekvivalencije dostatno i najpouzdanije – dokazati ekvivalentnu bioraspoloživost, tj. bioekvivalenciju. Prema tome, u kontekstu generičkih lijekova, pojam bioekvivalencija jest prvenstveno farmakokinetički pojam, a dokaz bioekvivalencije (generičkog spram originalnog proizvoda) jest surogatni način dokazivanja terapijske ekvivalencije (Trkulja 2007).

Dva su proizvoda bioekvivalentna ako su im, nakon primjene u istoj molarnoj dozi, na isti način, opseg i brzina bioraspoloživosti ekvivalentni – tj. slični u toj mjeri da se može očekivati da je njihovo djelovanje, u pogledu efikasnosti i sigurnosti, esencijalno isto (Birkett 2003). Bioekvivalencija dvaju proizvoda tipično se testira u zdravih dobrovoljaca. Kao pokazatelj opsega bioraspoloživosti koristi se površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme (AUC) a kao pokazatelj brzine bioraspoloživosti, vršna koncentracija djelatne tvari u plazmi ( $C_{max}$ ). Ta su dva pokazatelja ključna za procjenu bioekvivalencije, a dodatno se uspoređuju i vremena u kojima se postižu vršne koncentracije ( $T_{max}$ ). Da bi se zaključila bioekvivalencija, mora biti pokazano slijedeće: a) omjer geometrijskih srednjih vrijednosti AUC s 90% granicama pouzdanosti mora u cijelosti biti sadržan unutar raspona 80% i 125% (granice su asimetrične jer se u analizi koriste logaritamski transformirani podaci); b) omjer geometrijskih srednjih vrijednosti  $C_{max}$  s 90% granicama pouzdanosti mora u cijelosti biti sadržan unutar istog raspona; c) vrijednosti  $T_{max}$  moraju biti slične (Birkett 2003).

Za neke se lijekove (npr. sa uskim terapijskim indeksom) preporučavaju i uže granice za utvrđivanje bioekvivalencije.

### **3.4 BIOEKVIVALENCIJA GENERIČKIH PROIZVODA MMF-a I VAŽEĆI EU STANDARDI**

Odbor Europske Medicinske Agencije (EMA) za medicinske proizvode za ljudsku uporabu (CHMP - *Committee for medicinal products for human use*) u svojim smjernicamao postupku dokazivanja bioekvivalencije farmaceutskih proizvoda (*European Medicines Agency, CHMP, Guidelines on the investigation of bioequivalence*) između ostaloga propisuje:

"Ako se uspoređuju dvije formulacije, preporučuje se provesti ukriženi pokus s dva perioda i dvije sekvence s jednokratnom primjenom lijeka. Razdoblja uzimanja formulacije treba razdvojiti razdobljem „pročišćavanja“ koje je dovoljno dugo da koncentracije tvari budu ispod limita bioanalitičke kvantifikacije u svih ispitanika na početku drugog razdoblja. To razdoblje najčešće iznosi 5 poluvijekova eliminacije djelatne tvari.“; i nadalje:"Općenito, studiju bioekvivalencije treba provesti u uvjetima gladovanja pošto se ti uvjeti smatraju najosjetljivijima za otkrivanje potencijalnih razlika u formulacijama."

U dodatnom dokumentu, "Pitanja i odgovori: stavovi o specifičnim pitanjima upućenima radnoj skupini za farmakokinetiku"

([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002963.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002963.pdf)) u dijelu "Potrebe za dokazivanje bioekvivalencije generičkih proizvoda koji sadrže mikofenalot mofetil: ne navode se nikakvi posebni zahtjevi osim

općih standardnih smjernica za tablete s trenutnim otpuštanjem. Shodno tome, u EU odobreni su razni generički proizvodi MMF-a u kojih se odobrenje temelji na jednoj bioekvivalencijskoj studiji u uvjetima u gladovnju

(npr. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001218/WC500097856.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001218/WC500097856.pdf))

S druge strane, Administracija za hranu i lijekove SAD-a; FDA (*Food and Drug Administration*), u svojim uputama (Bioequivalence Recommendations for Specific Products, ažurirano; veljača 2014.), koje se među ostalom specifično odnose na problematiku dokazivanja bioekvivalencije generičkih proizvoda MMF-a, navodi potrebu za dvije bioekvivalencijske studije, od kojih jednu treba provesti u uvjetima u gladovanju, a drugu u uvjetima nakon standardiziranog obroka.

Stoga, nameće se pitanje koji je od ta dva regulatorna standarda prikladniji za primjereno dokazivanje bioekvivalencije, a time i terapijske ekvivalencije, generičkih lijekova-proizvoda koji sadrže djelatnu tvar MMF.



## **4 CILJ I SVRHA**

Cilj je rada kritički sagledati znanstvene informacije o problematici dokazivanja bioekvivalencije oralnih formulacija MMF-a a u svrhu racionalne evaluacije važećeg europskog regulatornog standarda.

## 5 MATERIJALI I METODE

Za ostvarenje cilja ovog diplomskog rada proveden je sustavni pregled literature koja se bavi pitanjima farmakokinetike i, posebno, apsorpcije MMF/MPA iz probavnog trakta, te problematikom bioekvivalencije različitih oralnih formulacija MMF.

### *Pretraživanje literature*

U svrhu identifikacije relevantnih informacija pretražena je elektronska baza podataka PubMed Medline. Za pretraživanje su korišteni ovi ključni pojmovi (i njihove kombinacije koristeći operatore AND i OR): „mycophenolic acid“, „mycophenolate mofetil“, „pharmacokinetics“, „absorption“, „bioequivalence“.

### *Izbor relevantnih informacija*

U ovaj pregled literature uključeni su izvori informacija koji: a) se bave fizikalno-kemijskim i biofarmaceutskim svojstvima MMF-a i njegovih oralnih formulacija; ili b) se bave apsorpcijom MMF-a iz probavnog sustava u ljudi ili životinja; ili c) se bave kliničkom djelotvornošću generičkih formulacija MMF-a; bez obzira radi li se o preglednim člancima, smjernicama ili izvornim, „primarnim“ publikacijama. Nisu uključeni izvještaji o „rutinskim“ bioekvivalencijskim studijama različitih formulacija MMF-a.

## 6 REZULTATI

### 6.1 REZULTATI UVRŠTENE PUBLIKACIJE – IZVORI INFORMACIJA

Pretragom PubMed Medline baze identificirano je 956 potencijalno zanimljivih publikacija, od kojih je, u prvom krugu probira na temelju naslova i sažetaka isključeno njih 736 budući da se nisu bavili MMF-om/mikofenolnom kiselinom u užem smislu.

Od preostalih 220 publikacija, u slijedećem krugu probira, na temelju sažetaka je isključeno njih 204 budući da nisu zadovoljili postavljene kriterije, a bavili su se jednom od slijedećih tema:

- Rutinske bioekvivalencijske studije generičkih proizvoda MMF-a u uvjetima gladovanja (n=6);
- Usporedba MMF-a s drugim imunosupresivima (n=2);
- Interakcija MMF-a sa drugim lijekovima koji nemaju učinka na apsorpciju MMF-a (n=24);
- Djelotvornost i uporaba MMF-a u autoimunskih bolesti (n=9);
- Rasne, dobne i spolne razlike u farmakokinetici MMF-a (n=5);
- Nuspojave MMF-a (n=3);
- Populacijski modeli za procjenu farmakokinetike MMF-a i usporedba različitih terapijskih modela MMF-a (n=45);
- Farmakokinetika u bolestima ili stanjima koje nemaju direktan utjecaj na apsorpciju MMF-a i ispitivanja utjecaja genetskih varijacija na farmakokinetiku MMF-a (n=110).

Od 16 preostalih radova koji su zadovoljili postavljene kriterije, 14 je bilo moguće nabaviti u punom izdanju (tablica 1).

**Tablica 1.** Popis publikacija uključenih u analizu

Prvi autor	Originalni naslov	Referenca
Bullingham	Effects of food and antacid on the pharmacokinetics of single doses of mycophenolate mofetil in rheumatoid arthritis patients	Br J Clin Pharmacol. 1996; 41:513-6
Danguilan	Pilot study on the efficacy and safety of generic mycophenolate mofetil (Mycept) compared with Cellcept among incident low-risk primary kidney transplant recipients	Transplant Proc. 2014; 46:415-7
Doesch	Proton pump inhibitor co-medication reduces active drug exposure in heart transplant recipients receiving mycophenolate mofetil	Transplant Proc. 2010; 42:4243-6
Rogers	Pharmacokinetics of mycophenolic acid, tacrolimus and sirolimus after gastric bypass surgery in end-stage renal disease and transplant patients; a pilot study	Clin Transplant. 2008; 22:281-91
Rutkowski	Imunosuppressive regimens containing generic mycophenolate mofetil (Myfenax) in de novo renal transplant recipients – preliminary results of 6-month observation	Ann Transplant. 2011; 16:74-80
Saitoh	Characterization of intestinal absorption and enterohepatic circulation of mycophenolic acid and its 7-O-glucuronide in rats	Drug Metab Pharmacokinet. 2006;21:406-13
Sunder-Plassmann	Comparative pharmacokinetic study of two mycophenolate mofetil formulations in stable kidney transplants recipients	Transpl Int. 2012; 25:680-6.
Schaier	Proton pump inhibitors interfere with the immunosuppressive potency of MMF	Rheumatology (Oxford) 2010; 49:2061-7
van Gelder	Methods, strengths, weaknesses and limitations of bioequivalence tests with special regard to immunosuppressive drugs	Transpl Int. 2013; 26:771-7
Xu	A prospective analysis of the effects of enteric-coated mycophenolate sodium and Mycophenolate mofetil co-medicated with a proton pump inhibitor in kidney transplant recipients at a single institute in China	Transplant Proc 2014; 46:1362-5
Lupu	Pharmacokinetics of oral mycophenolate mofetil in dog: bioavailability studies the impact of antibiotic therapy	Biol Blood Marrow Transplant. 2006; 12:1352-4
Kofler	Proton pump inhibitor co-medication reduces mycophenolate acid drug exposure in heart transplant recipients	J Heart Lung Transplant 2009; 28:605-11
Rupprecht	Bioavailability of mycophenolate mofetil and enteric-coated mycophenolate mofetil sodium is differentially affected by pantoprazole in healthy volunteers	J Clin Pharmacol. 2009; 49:1196-201
Kees	Omeprazole impairs the absorption of mycophenolate mofetil but not of enteric-coated mycophenolate mofetil sodium in healthy volunteers	J Clin Pharmacol. 2012; 52:1265-72

## 6.2 ANALIZA REZULTATA

Glavna svojstva publikacija uključenih u ovaj pregled sažeta su u tablici 2.

**Tablica 2.** Glavna svojstva analiziranih publikacija.

Referenca	Tip studije	Glavni nalaz
Bullingham 1996	Formalna studija farmakokinetike interakcije MMF-a i antacida ili hrane u 10 bolesnika s reumatoidnim artritismom. Jednokratna primjena.	Hrana je snizila $C_{max}$ za oko 10%. Antacidi su snizili AUC MPA-e za oko 10% i $C_{max}$ za oko 37%. Ne smatra se praktično važnim.
Danguilan 2014	Nerandomizirana usporedba generičkog (n=20) s historijskom kontrolom originalnog (n=36) proizvoda MMF-a u bolesnika s transplantiranim bubregom.	Tijekom 6 mjeseci praćenja, nisu uočene razlike u incidenciji odbacivanja transplantata ili neke veće razlike farmakokinetike. Više bolesnika na generičkom proizvodu imalo je hematološke i infektivne nuspojave.
Doesch 2010	Nekontrolirana studija utjecaja IPP na farmakokinetiku MMF-a u 19 bolesnika s transplantiranim srcem.	U razdoblju kada su uz MMF primali i IPP, bolesnici su imali za oko 45% nižu AUC MPA, nego u razdoblju bez MMF-a
Rogers 2008	Nekontrolirana studija farmakokinetike MPA nakon dvije doze MMF-a u 6 bolesnika s transplantacijom bubrega nakon operacije želučanog premoštenja.	U odnosu na publicirane podatke o bioraspoloživosti MPA nakon primjene MMF-a, uočene znatno niže vrijednosti MMF-a u ljudi s želučanim premoštenjem.
Rutkowski 2011	Nerandomizirana usporedba generičkog (n=34) i originalnog (n=127) MMF-a u bolesnika s transplantiranim bubregom, tijekom 6 mjeseci.	Nisu uočene razlike između generičkog i originalnog proizvoda u pogledu odbacivanja, zakašnjele uspostave funkcije presatka ili smrti u dvije grupe bolesnika.

Saitoh 2006	Studija u štakora u svrhu ispitivanja procesa apsorpcije MPA i MPAG.	Iako vrlo toksična za enterocite, MPA vjerojatno nije uzrok probavnih smetnji u bolesnika koji koriste MMF jer se brzo apsorbira, dok se MPAG dulje zadržava u probavnom sustavu i također je toksičan za stanice stijenke crijeva.
Saunders-Plassmann 2012	Farmakokinetička usporedba generičkog i originalnog MMF-a u 43 bolesnika s transplantiranim bubrezima u stanju dinamičke ravnoteže, s praćenjem tijekom 3 mjeseca	Uz generički proizvod C <sub>max</sub> vrijednosti nešto ispod standarda bioekvivalencije, drugi parametri sukladni zaključku bioekvivalencije. Nije bilo kliničkih razlika između dva proizvoda.
Schaier 2010	Nerandomizirana usporedba farmakokinetike MMF-a u 23 bolesnika koji su istodobno primali IPP i 13 bolesnika koji nisu.	Ukupna ekspozicija (AUC) MPA bila je 37% niža a C <sub>max</sub> 60% niža u bolesnika koji su uz MMF primali i IPP.
Van Gelder 2013	Pregledni članak o problematici generičkih imunosupresiva.	Opisuje se slučaj povlačenja generičkog proizvoda ciklosporina koji je „na tašte“ bio bioekvivalentan originatoru, ali ne i nakon konzumacije sa sokom od jabuke.
Xu 2014.	Nerandomizirana usporedba farmakokinetike MPA u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s transplantiranim bubrezima liječenih MMF-om (n=61) ili EC-MPA (n=27) formulacijom, s ili bez IPP.	IPP je smanji AUC i C <sub>max</sub> MPA, ali je efekt IPP bio manji u bolesnika liječenih EC-MPA formulacijom nego onih koji su dobivali MMF.
Lupu 2006	Studija u pasa u svrhu ocjene utjecaja antibiotika na farmakokinetiku MMF-a.	Neznatan utjecaj antibiotika na bioraspoloživost MMF-a.

Kofler 2009.	Nerandomizirana usporedba izloženosti MPA u bolesnika s transplantiranim bubrezima koji su uz MMF primili IPP (n=21) ili nisu (n=12)	Oko 80% niže koncentracije MPA tijekom prva 2 sata nakon doze u bolesnika koji su primali IPP.
Rupprecht 2009	Uspredba učinka IPP na izloženost MPA nakon primjene MMF-a i EC-MPA u 18 zdravih dobrovoljaca.	IPP snizuje izloženost MPA nakon primjene MMF-a (oko 27%), ali ne i EC-MPA
Kees 2012	Uspredba učinka IPP na izloženost MPA nakon primjene MMF-a i EC-MPA u 12 zdravih dobrovoljaca.	IPP snizuje izloženost MPA nakon primjene MMF-a (oko 20%), ali ne i EC-MPA

Niti jedna od navedenih studija nije se izravno bavila problemom moguće „ne-bioekvivalentnosti“ generičkih proizvoda MMF-a u uvjetima konzumacije uz obrok, a za koje je pokazano da su bioekvivalentni „na tašte“. Izuzetak je pregledni rad (Van Gelder i Gabardi 2013) koji opisuje slučaj generičkog proizvoda (ciklosporina) koji je bio bioekvivalentan „na tašte“, ali ne i kada je konzumiran uz sok od jabuke. To opažanje ukazuje da teorijska mogućnost „ekvivalencije na tašte / ne-ekvivalencije uz obrok“ i nije samo teorijska mogućnost. Jedna studija naglašava činjenicu da oralne formulacije MMF imaju interakciju s hranom – i to demonstrira izravno (Bullingham et al. 1996) ili posredno – na temelju učinaka antacida i IPP (Kees et al. 2012; Rupprecht et al. 2009; Xu 2014; Doesch et al. 2010; Bullingham et al. 1996; Schaier et al. 2010). Učinci IPP-a i antacida ilustrativni su, jer je posljedica njihovog učinka promjena pH – a to, kao i promjenu u brzini pražnjenja želuca ostvaruje i hrana.

Naglašena je također i važnost stanja probavnog sustava za bioraspoloživost MMF-a (učinak želučanog premoštenja, Rogers et al. 2008).

Tri studije su uspoređivale terapiju izvornom formulacijom MMF-a i generičkom formulacijom (Saunders-Plassmann et al. 2012; Rutkowski et al 2011; Danguilan et al 2014), ali niti jedna nije bila randomizirana i trajale su najdulje 6 mjeseci. Ukupno, nisu naznačile neki izraziti klinički problem s generičkim proizvodima, ali u jednoj (Danguilan et al 2014), uočena je lošija funkcija transplantata uz generički proizvod.



## 7 RASPRAVA

Prikazane publikacije demonstriraju da postoji značajna interakcija između mikofenolat mofetila i lijekova koji svojim djelovanjem utječu na probavni sustav (tablica 2). U prvom redu to su inhibitori protonske pumpe (IPP) koji podizanjem želučanog pH uzrokuju smanjenu topivost i apsorpciju, nadalje imamo antibiotike koji smanjivanjem bakterijske (gram negativne) flore utječu na enterohepatično kruženje mikofenolne kiseline i samim time na koncentraciju u krvi i na posljednjem mjestu antacidi i masna hrana koji keliranjem i promjenom pH želučanog soka utječu na topivost, apsorpciju i enterohepatično kruženje mikofenolat mofetila i na bioraspoloživost mikofenolne kiseline.

Zašto nas to zanima u pogledu generičkih tableta mikofenolat mofetila?

Utjecaj na enterohepatično kruženje nas ne zanima utoliko što i generički i izvorni proizvod sadrže jednaku količinu djelatne tvari, tako da bi utjecaj hrane ili lijekova u principu trebao biti jednak u oba slučaja.

Ono što nas izuzetno zanima jest utjecaj hrane i drugih lijekova na topivost i apsorpciju mikofenolat mofetila (MMF). Djelatnu tvar (mikofenolnu kiselinu) generički izvorni proizvod sadržavaju u istoj količini, ali mogu se razlikovati u sastavu pomoćnih tvari. Te pomoćne tvari mogu uzrokovati izuzetne varijabilnosti u ekspoziciji bolesnika djelatnoj tvari, a također, mogu biti uzrokom različite interakcije proizvoda s hranom. Mogući rezultati toga su nuspojave, odbacivanje transplantata i samim time ugrožavanja života bolesnika. To se kompenzira titracijom i konstantnim praćenjem bolesnika, ali samim time se ne garantira terapijska ekvivalentnost i sigurna mogućnost zamjene izvornika za generik ili obratno, ili čak generika za generik tijekom terapije bez dodatne kontrole i titracije. Iz tog razloga, za lijekove koji ulaze u

interakciju s hranom, FDA zahtijeva bioekvivalencijske studije osim i u uvjetima natašte i nakon jela. Zanimljiva je i informacija da je od 2011. g. danska medicinska agencija obustavila uporabu generika takrolimusa i ciklosporina (Van Gelder i Gabardi 2013).

Jedna in vitro usporedba niza generičkih proizvoda (Scheubel et al. 2012) pokazala je da mnogi proizvodi mogu imati sasvim slične profile otapanju u uvjetima niskog pH (npr. 1,2; poput uvjeta u želucu), a bitno različite u uvjetima višeg pH. Neizravno, taj nalaz podupire mogućnost da proizvodi bioekvivalentni natašte ne budu bioekvivalentni u uvjetima konzumacije uz obrok. Da li onda jedan uvjet testiranja (pri gladovanju) koji zadaje EMA garantira bioekvivalentnost u stvarnim životnim uvjetima bez kontrole tj. izvan klinike?

Iako su tri rada koja su uspoređivala kliničku efikasnost generika dala dobre rezultate (Saunders-Plassmann et al. 2012; Rutkowski et al. 2011; Danguilan et al. 2014), to su ipak radovi u kliničkim uvjetima, s konstantnom kontrolom i mogućnošću titracije, kratkoročnim rezultatima i usporedbom samo dijela generičkih proizvoda sa tržišta.

Pitanje se nameće, zašto proizvod koji ima izuzetno ozbiljne indikacije, koji je dokazano osjetljiv na okoliš otapanja (BCS klasa II) i ima čitav niz interakcija s proizvodima koji utječu na probavni sustav nema u standardima za dokazivanje bioekvivalencije, koje postavlja EMA, i stavku da je obavezno testiranje bioekvivalencije nakon jela dok FDA upravo to traži? Studije prikazane u ovom preglednom radu neizravno podržavaju sumnju da EMA standard ne garantira „dovoljno čvrst“ dokaz bioekvivalencije generičkih proizvoda MMF-a. No, za to nema čvrstih dokaza, pa bi bilo zanimljivo vidjeti dugoročnu usporednu studiju generičkog(ih) pripravaka i izvornog proizvoda u uvjetima koji odražavaju svakodnevnu praksu.

## **8 ZAHVALE**

Zahvaljujem svojem mentoru profesoru Vladimiru Trkulji na izdvojenom vremenu, strpljenju i mnogobrojim savjetima bez kojih bi pisanje ovoga rada bilo apsolutno nemoguće. Zahvaljujem se i profesoru Brian D. Coley-u zbog pomoći oko nabavke radova korištenih u pisanju istog rada.

Velika zahvala mojim roditeljima, sestri Mariji, šogoru Ivanu i svim prijateljima na strpljivosti, potpori i razumijevanju.

## 9 POPIS LITERATURE

1. Bullingham RE, Nicholls AJ, Kamm BR (1998) Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil Clin Pharmacokinet. 34(6):429-55
2. DeNofrio D, Loh E, Kao A, (2000) Mycophenolic acid concentrations are associated with cardiac allograft rejection. J Heart Lung Transplant. 19(11):1071-6.
3. Tredger JM, Brown NW, Adams J (2004) Monitoring mycophenolate in liver transplant recipients: toward a therapeutic range. Liver Transpl. 10(4):492-502.
4. Pillans PI, Rigby RJ, Kubler P (2001) A retrospective analysis of mycophenolic acid and cyclosporin concentrations with acute rejection in renal transplant recipients. Clin Biochem. 34(1):77-81.
5. Staatz CE, Tett SE (2007) Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mycophenolate in Solid Organ Transplant Recipients Clin Pharmacokinet. 46(1):13-58
6. Tett SE, Saint-Marcoux F, Staatz CE, et al. (2011) Mycophenolate, clinical pharmacokinetics, formulations, and methods for assessing drug exposure Transplantation review 25:47-57
7. European Parliament and the Council (2001) Directive 2001/83/EC, Article 10(2)(b)  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/10/WC500004481.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004481.pdf)
8. Trkulja V. (2007) Originalni (inovativni) i generički lijek. U: Farmakološki priručnik, Bradamante V, Klarica M, Šalković-Petrišić M (ur), Medicinska naklada, Zagreb, 2-10
9. Birkett D. (2003) Generics - equal or not? Aust Prescr, 26:85-7
10. European Medicines Agency, CHMP (2010) Guidelines on the investigation of bioequivalence, stranice 8-9
11. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/01/WC500070039.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf)
12. Rutinska bioekvivalencijska studija generičkog preparata MMF-a Myclausen  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001218/WC500097856.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001218/WC500097856.pdf)
13. Bioekvivalencijske preporuke za specifične proizvode (mikofenolat mofetil) (2014)  
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM217148.pdf>
14. Bullingham R, Goldblum R, Shah J. et al (1996) Effects of food and antacid on the pharmacokinetics of single doses of mycophenolate mofetil in rheumatoid arthritis patients. Br J Clin Pharmacol. 41(6):513-6
15. Danguilan RA, Lamban AB, Luna CA (2014) Pilot study on the efficacy and safety of generic mycophenolate mofetil (Mycept) compared with Cellcept among incident low-risk primary kidney transplant recipients. Transplant Proc. 46(2):415-7
16. Doesch AO, Mueller S, Konstandin M et al (2010) Proton pump inhibitor co-medication reduces active drug exposure in heart transplant recipients receiving mycophenolate mofetil. Transplant Proc. 42(10):4243-6

17. Rogers CC, Alloway RR, Alexander JW et al (2008) Pharmacokinetics of mycophenolic acid, tacrolimus and sirolimus after gastric bypass surgery in end-stage renal disease and transplant patients: a pilot study. *Clin Transplant.* 22(3):281-91
18. Rutkowski B, Bzoma B, Dębska-Ślizień A et al (2011) Immunosuppressive regimens containing generic mycophenolate mofetil (Myfenax) in de novo renal transplant recipients--preliminary results of 6-month observation. *Ann Transplant.* 16(4):74-80.
19. Saitoh H, Kobayashi M, Oda M et al (2006) Characterization of intestinal absorption and enterohepatic circulation of mycophenolic Acid and its 7-O-glucuronide in rats. *Drug Metab Pharmacokinet.* 21(5):406-13.
20. Sunder-Plassmann G, Reinke P, Rath T, et al (2012) Comparative pharmacokinetic study of two mycophenolate mofetil formulations in stable kidney transplant recipients. *Transpl Int.* 25(6):680-6.
21. Schaier M, Scholl C, Scharpf D et al (2010) Proton pump inhibitors interfere with the immunosuppressive potency of mycophenolate mofetil. *Rheumatology (Oxford)* 49(11):2061-7.
22. van Gelder T, Gabardi S (2013) Methods, strengths, weaknesses, and limitations of bioequivalence tests with special regard to immunosuppressive drugs. *Transpl Int.* 26(8):771-7
23. Xu L, Cai M, Shi BY et al (2014) A Prospective Analysis of the Effects of Enteric-Coated Mycophenolate Sodium and Mycophenolate Mofetil Co-medicated With a Proton Pump Inhibitor in Kidney Transplant Recipients at a Single Institute in China. *Transplant Proc* 46(5):1362-5
24. Lupu M, McCune JS, Kuhr CS et al (2006) Pharmacokinetics of oral mycophenolate mofetil in dog: bioavailability studies and the impact of antibiotic therapy. *Biol Blood Marrow Transplant.* 12(12):1352-4.
25. Kofler S, Deutsch MA, Bigdeli AK, et al (2009) Proton pump inhibitor co-medication reduces mycophenolate acid drug exposure in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 28(6):605-11.
26. Rupprecht K, Schmidt C, Raspé A, et al (2009) Bioavailability of mycophenolate mofetil and enteric-coated mycophenolate sodium is differentially affected by pantoprazole in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 49(10):1196-201
27. Kees MG, Steinke T, Moritz S et al (2012) Omeprazole impairs the absorption of mycophenolate mofetil but not of enteric-coated mycophenolate sodium in healthy volunteers . *J Clin Pharmacol.* 52(8):1265-72
28. Scheubel E, Adamy L, Cardot JM (2012) Mycophenolate Mofetil: Use of a simple dissolution technique to assess generic formulation differences. *Dissolution Technologies* 19(1):52-58

## 10 ŽIVOTOPIS

Hrvoje Brajčić rođen je 31. Kolovoza 1987. u Dubrovniku gdje je završio osnovnu školu i prirodoslovno-matematičku gimnaziju tijekom koje se bavio dizajniranjem računalnih igara. 2006. upisuje Medicinski fakultet sveučilišta u Zagrebu za vrijeme kojega uči svirati gitaru i ujedno je bio članom nekoliko bendova, što fakultetskih, što van fakultetskih. Za vrijeme studija je bio aktivni član međunarode udruge studenata medicine CroMSIC u sklopu koje je sudjelovao u projektima od javno zdravstvenog značaja i postao vršnjački edukator za neformalnu edukaciju o spolnom zdravlju. Govori engleski i talijanski te bi želio specijalizirati kardiologiju.